

NOVOSTI I AKTUALNOSTI
U KLINIČKOJ
PSIHOFARMAKOLOGIJI

LATEST TRENDS IN CLINICAL
PSYCHOPHARMACOLOGY

Racionalna terapija depresivnih poremećaja

Rational Therapy of Depressive Disorders

Nikola Mandić, Pavao Filaković

Psijatrijska klinika

Klinička bolnica Osijek

31000 Osijek, Huttlerova 4

Sažetak

U radu se daje pregled suvremenog farmakološkog liječenja depresivnih poremećaja. Prikazuju se antidepresivni mehanizmi djelovanja, monoterapija prve i druge linije s povećanjem učinkovitosti i u kombinaciji s dva antidepresiva različitih mehanizama djelovanja. Dalje se daje pregled kombiniranog liječenja unipolarne depresije i bipolarnog poremećaja te se prikazuje učinkovita stimulacija serotoninergičke i adrenergičke neurotransmisije. Na kraju se govori i o „herojskoj“ kombinaciji dvaju antidepresiva za rezistentnu unipolarnu depresiju.

Ključne riječi: depresivni poremećaj, mehanizmi djelovanja antidepresiva, kombinirano liječenje

Summary

The article gives the review of contemporary pharmacological treatment of depressive disorders. The authors present mechanisms of action of antidepressive drugs, monotherapy of the first and second choice with increased efficacy in the combination of two antidepressants with different mechanisms of action. Further they present a review of combined treatment of unipolar depression and bipolar disorder, with the presentation of efficacious stimulation of serotonergic and adrenergic neurotransmission. At the end is discussed a “combat” combination of two antidepressants for treating resistant unipolar depression.

Key words: depressive disorders, mechanisms of action, combined treatment

Depresija je kronični poremećaj s visokom stopom pogoršanja i ponovnog javljanja. To je poremećaj raspoloženja koji je često udružen s tjeskobom i preklapa se s drugim psihijatrijskim sindromima uključujući i psihotične poremećaje, stresne odgovore i organska stanja kao što je sindrom umora. Karakteriziraju ga mnoga preklapanja i komorbiditetna stanja (1, 2).

Osim toga, definicije i dijagnostički kriteriji bitno su se promijenili posljednjih godina. Opći anksiozni poremećaj rijedak je u čistom obliku, ali kao zajedničko stanje, komorbiditet, fobije ili depresivnog poremećaja je češći. Depresivni je poremećaj često udružen s anksioznim poremećajem (3, 4).

Sva su ova stanja često neprepoznata od obitelji, prijatelja pa i profesionalaca.

Prevalencija javljanja depresije je prilično široka ovisno o kriterijima i metodologiji istraživanja, ali se ipak zna da oko 5% populacije ispunjava kriterije za kliničku depresiju u bilo koje vrijeme. Za vrijeme od godine i više dana stopa prevalencije je 10%, anksioznih poremećaja je 17%, a tijekom života do 25% i ovi poremećaji tendiraju kronifikaciji (4, 5).

Brojni su simptomi i znakovi kod oba poremećaja, depresivnog i anksioznog. Kod depresije su najvažniji simptomi depresivno raspoloženje i značajno sniženi interesi i želje. Tjelesni simptomi su: značajni pad tjelesne težine (sporadično dobitak na težini), nesanica ili pospanost, umor, osjećaj bespomoćnosti ili prekomjerna krivnja. Dodatni simptomi su neugodne žalbe te smanjena sposobnost mišljenja i koncentracije. Najzloslutniji simptomi su ponavljane misli o smrti s možda samoubilačkim tendencijama. Simptomi su prisutni većinu dana, što govori da bolesnik pati od klinički značajnog distresa. Paralelno su simptomi anksioznog poremećaja gdje je glavni simptom nerealna ili prekomjerna tjeskoba što uzrokuje kod bolesnika značajan distres (4, 11).

Anksioznost i depresija pokazuju ozbiljne izmjene ponašanja. Ljudi koji pate od socijalne fobije i agorafobije smanjuju životne aktivnosti i pokušavaju izbjeći podražaje koji precipitiraju panične atake. Kada je anksioznost povezana s depresijom, osobe imaju sasvim značajnu restrikciju aktivnosti.

Interpersonalne izmjene su značajne. U obiteljski teret s depresivnim bolesnikom upleće se i reaktivno ponašanje supružnika. Oni sami postaju depresivni i odnos između

supružnika postaje naporan. Djeca su također aficirana i njihov rani međudnos majka-dijete može biti razoren. Djeca gube roditeljsku toplinu i brigu. Obiteljski život može postati naporan i s iritabilnim roditeljima može postati nepristupačan. Najozbiljnije su posljedice gubitak roditeljstva nakon samoubojstva depresivnog bolesnika. Anksiozni, a posebno socijalno anksiozni bolesnici zaostaju u edukacijskom postignuću, ograničeni su u izboru školovanja i dobre edukacije. Bračni ili obiteljski odnosi mogu biti siromašni, mnogi ne formiraju brak, a ako ga i formiraju, on traje kratko.

Oba poremećaja ozbiljno pogađaju radnu sposobnost. Zbog patnja od velikog depresivnog poremećaja bolesnici imaju četverostruko manje radnih dana, a oni od male depresije trostruko. Simptomatska depresija ima malen učinak na gubitak radnih dana.

Anksiozni bolesnici također imaju gubitak radnih dana često više od onih koji pate od depresije (6 - 8).

Procjenjuje se da će 2020. g. pet vodećih nesposobnosti prilagodbe biti: ishemička bolest srca, unipolarna velika depresija, prometne nesreće, kardiovaskularne bolesti i kronična opstruktivna bolest pluća. Većina ovih tjelesnih bolesnika ima problem s oboljenjem od velikoga depresivnog poremećaja.

Anksioznost i depresije mogu istodobno biti kod jedne osobe tako da je teško odrediti što je primarno nastalo.

Tjelesna bolest zbog koje se gubi 7 radnih dana ukoliko je udružena s velikim depresivnim poremećajem, gubitak radnih dana je 13, a cijena liječenja raste. Golemi su ekonomski gubici zbog depresivnih i anksioznih poremećaja, a sami troškovi liječenja su slični onima u bolesnika koji se liječe od shizofrenije (8, 9).

Tako su depresivni poremećaji velik teret za društvo, zaposlene, obitelj i pojedinca. Kvaliteta života osoba oboljelih od ovih poremećaja je kompromitirana, a poremećaji su veliki teret za zdravstvenu službu (8, 9).

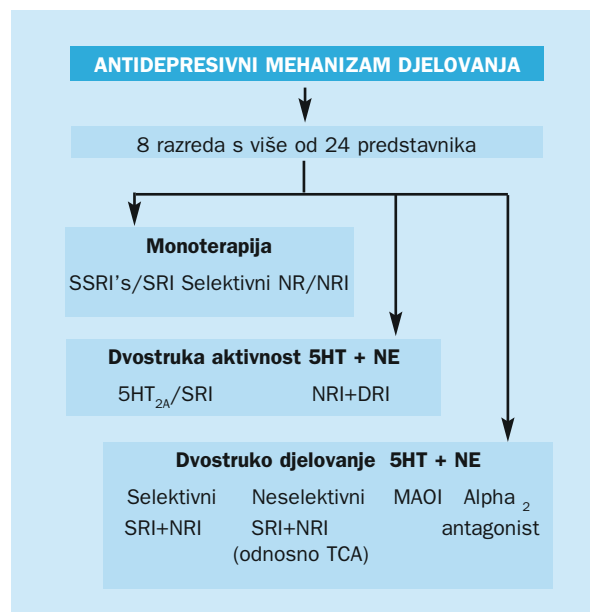
Liječenje depresivnih poremećaja

Samo 1/3 bolesnika koji pate od depresivnih poremećaja zatraži pomoć, a 1/3 od njih prima korektan liječbeni tretman (10, 11).

Za uspješno liječenje depresivnih poremećaja nužno je poznavanje monoaminskih i neuroptidnih neurotransmiterskih sustava (slika 1).

Razumijevanje sinteze, metabolizma i transporta monoaminskih neurotransmitera i poznavanje njihovih receptora ujedno je razumijevanje monoaminske neurotransmitterske i pseudomonoaminske hipoteze o manjkavosti signala provođenja, genske ekspresije i farmakološkog temelja liječenja depresije i antidepresivnog djelovanja (11).

Više od 24 diferentna predstavnika sudjeluje s više od 8 mehanizama u liječenju tipičnih slučajeva depresije. Međutim, psihofarmakolozi-psihijatri sve više traže rješenje za poboljšanje liječenja bolesnika koji nisu odgovorili na njihovo početno liječenje jednim ili drugim



Slika 1. Liječenje depresivnih poremećaja

antidepresivom koji im je na raspolaganju za liječenje depresije (tablica 1).

Najučestalija strategija postupanja s bolesnikom koji nije odgovorio na nekoliko diferentnih antidepresiva monoterapijom jest pojačati liječenje drugim lijekom. Takvo liječenje rezistentnog ili refrakternog slučaja ima klasično prihvaćeni algoritam. Prvo pokušati s jednim lijekom diferentne farmakološke skupine, a zatim stimulirati prvi lijek drugim lijekom, praveći mogućnost kombinacija. Litij, tiroidni hormon i buspiron najčešći su i najpoznatiji kao dodatni stimulatori prvom antidepresivu.

Tablica 1. Farmakoterapija depresije

1. MAOI - inhibitori monoaminoooksidaze
2. TCA - triciklički antidepresivi
3. SSRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
4. TH - tiroidni hormon
5. E - estrogeni
6. DA/stimulansi - dopaminergički agonisti (pramipeksol) stimulator otpuštanja dopamina (amfetamin, metilfenidat)
7. Li - litij i drugi stabilizatori raspoloženja
8. SARI - serotonin antagonist inhibitora ponovne pohrane
9. NDRI - inhibitori ponovne pohrane norepinefrina i dopamina
10. 5HT_{1A} - serotonin_{1A}-receptor agonist
11. SNRI - inhibitori ponovne pohrane serotonin-norepinefrina
12. NRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane norepinefrina
13. Alfa₂ - antagonist

Litij povećava učinak antidepresiva prvog izbora djelujući sinergistički ili preko sustava drugog glasnika. Litij i antikonvulzivna skupina stabilizatora raspoloženja mogu povećati neadekvatne odgovore prvog antidepresiva. Litij i antikonvulzivi rabe se u kombinaciji s antidepresivima kod bipolarnog afektivnog poremećaja, međutim kod ovoga poremećaja stabilizatori raspoloženja su prva linija liječenja i antidepresiv se rabi za povećanje neadekvatnog odgovora stabilizatora raspoloženja radije nego da se traži drugi put liječenja (12-15).

Tiroidni hormon može poboljšati antidepresivni odgovor i zajedno se propisuje kod bipolarnih bolesnika rezistentnih na stabilizatore raspoloženja osobito kod onih s brzim cikličkim izmjenama.

Buspiron kao i serotonin 1A parcijalni agonist, koji se primarno rabi kod općeg anksioznog poremećaja može se rabiti za učinkovitije djelovanje antidepresiva. Sinergistički djeluje sa SSRI, parcijalni je agonist i parcijalni blokator 5HT_{1A} autoreceptora i može brže djelovati nego SSRI.

Inhibitori monoaminooksidaze i triciklički antidepresivi mogu se kombinirati i tako poboljšati učinak antidepresivnog liječenja.

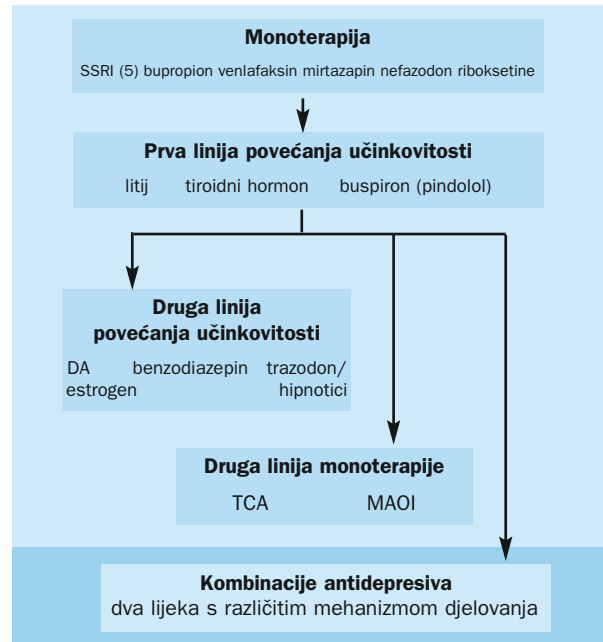
Estrogeni se rabe s antidepresivima kod osoba u perimenopauzi i postmenopauzi.

Kod depresivnih bolesnika s nesanicom i tjeskobom koristan je sedativni hipnotik kratkog djelovanja, i to ne benzodiazepinski. Rabi se za brzi početak djelovanja, najčešće zaleplom ili zolpidem, a ako anksioznost i dalje ostaje, onda se rabi benzodiazepinski sedativni hipnotik (triazolam ili temazepam) ili benzodiazepinski anksiolitik (alprazolam ili klonazepam), i to kratko vrijeme.

U novoj organizaciji skrbi depresivnih bolesnika, moderni psihofarmakolog-psihijatar radi samo s bolesnicima rezistentnim na klasični lječidbeni (pristup od lakših slučajeva prikladnih niskoj cijeni ili prikladnih primarnoj skrbi do teških selektivno izabranih slučajeva).

Tretiranje pacijenata rezistentnih na liječenje s dobro dokumentiranom strategijom u kojoj se koriste farmakološki i molekularni principi nije za početnike, niti za one koji žele raditi po lječidbenim vodičima za lijekove koji su na razini države odobreni i regulirani. Ovdje je potrebna dokumentacija i o brojnim objavljenim kliničkim studijama.

Racionalna kombinacija dvaju antidepresiva temeljena je na brojnim čimbenicima. Prvo, sigurno kombinacija dvaju antidepresiva može rezultirati teorijskom farmakološkom i molekularnom sinergijom stimuliranjem monoaminergičke neurotransmisije. Drugo, neke kombinacije antidepresiva imaju anegdotalno iskustvene podatke sigurnosti i učinkovitosti u nekontroliranoj upotrebi u kliničkoj praksi. Konačno, ideja o uporabi multiplih farmakoloških mehanizama istodobno kod najtežih slučajeva je davno prepoznat terapijski pristup i u drugim područjima medicine (liječenje rezistentne bakterijske infekcije, imunodeficiencija kod virusnih infekcija, karcinom, hipertenzija itd.).



Slika 2. Postupci liječenja u monoterapiji

Mnogi bolesnici imaju tijekom liječenja teškoće s uzimanjem antidepresiva, a i tijekom pokusa s nekoliko lijekova pa je lako zaključiti da su rezistentni na takvo liječenje. Prije zaključka da bolesnik nema odgovora na liječenje određenim antidepresivom i zaista tvrdnje da su bolesnici rezistentni na liječenje, potrebno je pažljivim pregledom anamneze liječenja dobiti podatke o

Tablica 2. Kombinirano liječenje bipolarnog poremećaja

1. Monoterapija prva linija	Litij, valproična kiselina
2. Monoterapija druga linija	atipični antipsihotik (klozapin, olanzapin, risperidon (Risset, PLIVA))
3. Monoterapija treća linija	karbamazepin (Tegretol, PLIVA), lamotrigin, topiramet
4. Atipična kombinacija	litij ili valproična kiselina + atipični antipsihotik
5. Kombinacija „napad oružja“	litij ili valproična kiselina + benzodiazepini
6. Neuroleptična kombinacija „nuklearno oružje“	litij ili valproična kiselina + neuroleptik
7. Kombinacija sa stabilizatorima raspoloženja	dva ili više stabilizatora raspoloženja
8. Antidepresivna kombinacija	stabilizator raspoloženja + antidepresiv ili atipični antipsihotik

Tablica 3. Kombinirano liječenje unipolarne depresije

1. Prva linija liječenja (monoterapija) (jedan neurotransmiter):	SSRI NDRI NRI SARI
2. Monoterapija multiplim neurotransmiterom	SNRI Alfa 2-antagonist MAOI TCA
3. Klasična kombinacija: (prva linija)	antidepresiv + Li (valproat, stabilizator raspoloženja)
4. Tiroidna kombinacija:	- antidepresiv prve linije + T3/T4
5. Serotonin 1A kombinacija:	- antidepresiv prve linije + buspiron
6. Oprezna kombinacija:	- TCA + MAOI
7. Estrogenska kombinacija:	- antidepresiv prve linije + estrogen
8. Kombinacija za nesanicu i tjeskobu:	- antidepresiv prve linije + zaleplon/zolpidem benzodiazepini

uključivanju i isključivanju lijeka, o vremenu liječenja, o podnošljivosti i nuspojavama tijekom liječenja.

Druga je situacija adekvatnost dijagnoze unipolarnog depresivnog ili bipolarnog poremećaja (tablice 2 i 3). Bipolarni poremećaj s agitacijom induciran antidepresivom može aktualno biti bipolarni poremećaj kod kojega je antidepresiv provocirao brzu izmjenu raspoloženja ili miješanu maniju kod neprepoznatog bipolarnog poremećaja. Ovdje treba prekinuti terapiju antidepresivima i optimizirati liječenje stabilizatorima raspoloženja i atipičnim antipsihotikom prije upotrebe antidepresiva.

Principi kombinacije antidepresiva

Prvi je princip kombinacija mehanizama, a ne lijekova. Farmakološki mehanizmi su bit kombinacija. Neki lijekovi imaju jedan glavni mehanizam, a drugi višestruke mehanizme, tako da kombinacija dvaju lijekova može čini kombinaciju triju ili više mehanizama.

Drugi je princip promocija „loše“ matematike. Uspješno povezana dva mehanizma vode farmakološkoj sinergiji antidepresivne terapijske aktivnosti gdje je $1+1=10$. Osim toga, poznavanje mehanizma nepovoljnih učinaka antidepresiva može voditi prema uspješnoj mješavini lijekova s mehanizmom koji se suprotstavlja nepovoljnom učinku i unapređuje podnošljivost, matematičkim jezikom rečeno ovdje je $1+1=0$.

Treći je princip uspješna sinergija serotoninskog, norepinefrinskog i dopaminskog monoaminergičkog sustava. Dvije neovisne farmakološke aktivnosti bilo kojega od monoaminergičkih sustava mogu biti sinergične (serotoninska ili norepinefrinska blokada ponovne pohrane s

alfa 2-blokomom ili 5HT ponovnom blokomom sa serotonin 2 A-antagonistom). Tako se stimulacijom neurotransmisije dvaju monoaminergičkih sustava s jednim ili kombinacijom lijekova može poboljšati učinkovitost u liječenju rezistentne depresije.

Sinergija unutar serotoninergičkog sustava

Stimulacija serotonin ske neurotransmisije dokazano je korisna ne samo u liječenju rezistentne depresije nego i u liječenju cijele obitelji „serotonin skog spektra poremećaja“ kao što su obuzeto-prisilni poremećaji, panični poremećaji, socijalne fobije, posttraumatski stresni poremećaj i bulimija. Veliki primjer farmakološke sinergije unutar serotonin skog sustava je 5HT2A antagonistička strategija (nefazodon i SSRI) (slika 3).

Serotonin 2A kombinacije
(sinergija između inhibitora ponovne pohrane serotonina i serotonin 2A antagonisti)
- SSRI + trazodon
- neki SSRI/niske doze venlafaksina + nefazodon
- niske doze SNRI + trazodon/nefazodon
- SSRI/venlafaksin + atipični antipsihotik
- SSRI + mirtazapin

Slika 3. Prikaz sinergije unutar serotoninergičkog sustava

Norepinefrin i sinergija

Stimulacija noradrenergičke neurotransmisije može biti od koristi ne samo u liječenju depresije nego i kod umora, apatije i kognitivne sporosti. Tako selektivna noradrenergička inhibicija ponovne pohrane reboksetina ili selektivnim desipraminom može biti kombinirana s noradrenergičko-dopaminergičkim bupropionom. Također bupropion ili noradrenergički inhibitor ponovne pohrane može biti u kombinaciji sa stimulatorima otpuštanja dopamina, amfetaminom ili direktno s dopaminskim agonistom pramipeksolom (slika 4). Ovo je posebno korisno kod retardirane ili melankolične depresije ili onih depresija koje zahtijevaju antidepresive sa stabilizatorima raspoloženja (bipolarni poremećaj).

Adrenergička kombinacija za unipolarnu depresiju
- NDRI/NRI
- NDRI + NRI
- NDRI/NRI + DA antagonist (pramipeksol)

Slika 4. Prikaz adrenergičkih kombinacija

„Herojska strategija“

Stimuliranje serotoninskog i norepinefrinskog sustava kod najrefrakternijih bolesnika može biti od posebne koristi: stimulacijom ovih dvaju sustava visokim dozama venlafaksina (Velafax, PLIVA) s mirtazapinom. Ovo je kombinacija sinergije na sinergiju, blokada ponovne pohrane plus α_2 -blokada dvostruke dezinhibicije, aktivnošću 5HT i NE, stimulacijom 5HT s 5HT_{1A} receptora i još blokiranjem 5HT_{2A} receptora (tablica 4).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane uobičajeno imaju deset nabora ili više elektivnosti za mjesta serotoninske pohrane nego za mjesta noradrenalinke pohrane. SSRI također imaju smanjen afinitet za α_1 -receptore, muskarinske kolinergičke receptore i histaminske₁-receptore u komparaciji s tricikličkim antidepressivima, pa se na taj način i tumače smanjeni nepovoljni efekti ovih lijekova u odnosu na tricikličke antidepressive.

Pet SSRI (fluoksetin, setralin, paroksetin, fluoksamin i citalopram) nisu klonovi svakoga drugoga. Većina kliničke literature nakon 1990. g. ističe sličnost ovih lijekova i uključujući ukupni pregled komparabilne učinkovitosti kod depresije i paničnih poremećaja. Poslije desetljeća uporabe jasno je da svi SSRI nisu identični premda su svi moćni SSRI. Specifičnost svakog SSRI najočitija je u dramatičnom razlikovanju što ga individualno pacijenti doživljavaju kao kliničke odgovore i nepovoljne efekte kod različitih SSRI-a.

Donedavno to nije bila znanstvena hipoteza za objašnjenje zašto različiti tipovi pacijenata mogu odgovoriti različito na ovu terapijsku vrstu.

Otkako svaki od ovih pet SSRI-a ima jedinstveni posebni farmakološki profil sekundarnih vlastitih veza, moguće je da su sekundarna svojstva odgovorna za klinički otkrivene razlike. Neke od najizraženijih razlika pojedinih SSRI-a vjerojatno su u odnosu s povezanosti noradrenergičkih mjesta ponovne dopaminske pohrane i serotonin

2C receptora (5HT_{2C}), muskarinskih kolinergičkih receptora (m-Ach), sigma-receptora nitrične oksid sintaze (NOS) i enzima citokrom P450.

Ishod liječenja depresije može se poboljšati na nekoliko načina: svi bolesnici koji pate od depresije trebaju biti korektno dijagnosticirani i dobiti adekvatno liječenje. Dobro podnošljivi SSRI imaju povoljan profil nepovoljnih nuspojava. Korektna dozaža i adekvatni period liječenja mogu optimizirati učinkovitost farmakološkog tretmana i stvoriti mogućnost dugotrajnog farmakološkog tretmana za prevenciju pogoršanja i povratak bolesti te povećati zadovoljstvo pacijenta. Tako postoji nekoliko odrednica vjerojatnosti kroniciteta, pogoršanja i povratka depresivnih epizoda u pacijenata s velikim depresivnim poremećajem. Međutim, dugotrajnim SSRI produženim liječenjem postiže se visoko statistički značajno bolje liječenje od placeba u prevenciji pogoršanja i povratka bolesti. Slijedom akutne faze preporučeni je nastavak liječenja do kompletnog oporavka epizode i prevencije pogoršanja postojeće epizode (12-15).

Idealni lijek za liječenje depresije treba pružiti povlačenje ranijih simptoma, poboljšanje s višim prosječnim učinkom za pojedinačnog pacijenta, bolji odgovor i povlačenje bolesnog stanja te sniženje prevencije pogoršanja s poboljšanjem podnošljivosti i zadovoljstva lijekom.

Povratni depresivni poremećaj je velik zdravstveni teret, ali moderni SSRI-a su najmanje efikasni kao triciklički antidepressivi, imaju malo nepovoljnih pojava i nalaze se u fazi otkrivanja novih tipova što pruža nadu i otvara mogućnost za sve bolju strategiju liječenja depresivnih poremećaja.

Produženo liječenje ovim medikamentima reducira rizik od pogoršanja epizode i povratka bolesti, što se mora imati na umu za sve kao visoki rizik za pacijenta.

Zaključak

Iako je od 50-ih godina prošlog stoljeća otkriveno više antidepressiva (24 i više predstavnika s 8 mehanizama djelovanja), još ni danas nemamo adekvatno liječenje depresivnih poremećaja. Aktualna su istraživanja na poboljšanju liječenja depresivnih poremećaja jednostavnom primjenom doze lijeka sa što manje nepovoljnih efekata i s velikim zadovoljstvom za bolesnikovo dugotrajno uzimanje lijeka.

Liječnik psihofarmakolog-psihijatar mora dobro poznavati mehanizme djelovanja antidepressiva, lijekove koji podupiru njihovo djelovanje kako bi monoterapijom, dodatnom terapijom i djelovanjem s dva antidepressiva što bolje pomogao bolesniku koji pati od depresivnog poremećaja.

Tablica 4. „Herojska“ kombinacija doze dvaju antidepressiva za rezistentnu unipolarnu depresiju

1. visoke doze venlafaksina + mirtazepam
2. visoke doze venlafaksina + NDRI
3. visoke doze venlafaksina + NRI
4. visoke doze venlafaksina + nefazodon
5. mirtazapin + SSRI
6. mirtazapin + NRI
7. mirtazapin + NDRI
8. mirtazapin + stimulans
9. SSRI + NRI
10. SSRI + NDRI
11. SSRI + stimulans
12. NDRI + nefazodon/trazodon

Literatura

1. DRUSS BG, ROSENHECK RA, SLEDGE WH. Health and disability costs of depressive illness in a major US corporation. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (8): 1274-8.
2. DuPONT RL, RICE DP, MILLER LS, et al. Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety* 1996;2: 167-72.
3. KESSLER RC, MCGONAGLE KA, ZHAO S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 (1): 8-19.
4. LADER M. Anxiety disorder, In: Taylor D, Knapp M, Kewin R (eds.) *Pharmacoeconomics in psychiatry*. Martin Dunitz, 2002; 57-69.
5. LEPINE JP. Epidemiology burden, and disability in depression and anxiety. *J Clin Psych* 2001; 62 (Suppl 13): 4-10.
6. MAIER W, FALKAI P. The epidemiology of comorbidity between depression, anxiety disorders and somatic diseases. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14 (Suppl 2): S1-S6.
7. McCUSKER J, BOULENGER JP, BOYER R et al. Use of health services for anxiety disorders: a multisite study in Quebec. *Can J Psychiatry* 1997;42 (7):730-6
8. MENDLOWICZ MV, STEIN MB. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157 (5):669-82.
9. MURRAY CJ, LOPZ AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349 (9063): 1436-42.
10. RICE DP, MILLER LS. Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States. *Br J Psychiatry* 1998; 34: 4-9.
11. SAFREN SA, HEIMBERG RG, BROWN EJ, HOLLE C. Quality of life in social phobia. *Depress Anxiety* 1997; 4 (3): 126-133
12. SCHNEIER FR, HECKELMAN LR, GARFINKEL R et al. Functional impairment in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(8): 322-31.
13. KASPER S, LOFT H, SMITH JR. Escitalopram is efficacious and well tolerated in the treatment of SAD. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5 (Suppl 1): S131
14. STAHL SM, *Essential Psychopharmacology*. Second edition. New York: Cambridge University Press 2000.
15. STAHL SM. Using secondary binding properties to select not so selective serotonin reuptake inhibitor. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (12):642-3.